

77.488/ZSO

Konjugált ösztrogén alkalmazás **KÖZZÉTÉTELI**  
Ösztrogénpótlás terápiaiban **PÉLDÁNY**  
kötéses gyógyszerkészítmények előállítására

## KIVONAT

A találmány perimenopauzális, menopauzális és posztmenopauzális nőkbe ösztrogénpótlás terápiahoz ~~eljárásokat és~~ gyógyszerészeti összetételeket biztosít konjugált ösztrogén folyamatos beadásával.

Jellemező képlet más.

ME

P0500346

S. B. G. & K.  
Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

07004

77.488/ZSO

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

*Konjugált ösztrogének alkalmazása  
Ösztrogénpótlás terápiaiban különböző  
gyógyszerkészítmények előállítására*

A jelen találmány perimenopauzális, menopauzális és posztmenopauzális nőkbe ösztrogénpótlás terápiahoz eljárásokat és gyógyszerészeti összetételeket biztosít konjugált ösztrogén folyamatos beadásával.

A menopauzát általában az utolsó természetes menstruációs periódusként határozzák meg, melyet az ovariális funkciók megszűnése jellemez, ami a keringésben lévő ösztrogének alapvető csökkenéséhez vezet. A menopauzát rendszerint visszamenőleg az amenorrhoea után 12 hónappal. Ez rendszerint nem egy hirtelen esemény, de gyakran szabálytalan menstruális ciklusidők előzik meg, majd végül a havivérzés megszűnése zárja le. A menstruáció megszűnését követően tipikusan az ösztrogén koncentráció hanyatlása gyors. A keringésben a szérum ösztrogén 40-250 pg/ml ösztradiol szintre csökken, míg az ösztron szintje 40-170 pg/ml-re, mely a posztmenopauzális nőkben az ovariális ciklusok alatt kevesebb mint 15 pg/ml ösztradiolt és 30 pg/ml ösztront jelent.

Mivel ezek az ösztrogén hanyatlások a havivérzést megelőző (perimenopauza) és az azt követő menopauza (posztmenopauza) idején lépnek fel, ezért ez különböző fiziológias változásokat eredményez: szeméremtesti és hüvelyi atrófia, mely a vaginális szárazságot, bőrvizketést és dyspareuniát okoz, valamint vazomoto-

ros instabilitást, mely hőhullámokban nyilvánul meg. A további menopauzális zavarok közé a következők tartoznak: depresszió, álmatlanság és idegesség. A hosszú idejű posztmenopauzális ösztrogén hiány fiziológia hatásai jelentős morbiditási és mortalitási romlást eredményezhetnek, mely a szív-érrendszeri betegségek és a csontritkulás kockázati tényezőinek növekedésének következménye. A menopauzális változások a vér lipid szintjében, mely a szívkoszorú betegségek (CHD) patogenezisének fő komponense, az ischaemiás szívbetegség, érelmeszesedés, és más szív-érrendszeri betegségek megnövekedett előfordulásának előjelei. A gyors csonttömeg csökkenés mind a kortikális (hátgerinc), mind a trabekuláris (csípő) csontokban, a menopauzát követően azonnal megfigyelhető, amikor is a teljes csonttömeg vesztes évenként 1-5 %, mely 10-15 évig folytatódik.

Az ösztrogén pótlás terápia (ERT) a hőhullámok és a genitális atrófia szimptomatikus enyhítéséhez jótékony hatású, valamint a posztmenopauzális csontritkulásban is jótékony. Az ERT előnyös hatását a vazomotoros szimptomák enyhítésében is felismerték. A hüvely atrofikus változásainál az ösztrogén kezelés elfogadható alternatív formája nem ismert, az ösztrogén terápia növeli a hüvelyi mukózát, és csökkenti a vaginális szárazságot. A hosszú időtartamú ERT a csontritkulás megelőzésében kulcstényező, mivel a csontvesztést csökkenti, a hátgerinc és csípő töréseket mérsékli, a magasságvesztést megakadályozza. Továbbá az ERT-ről kimutatták, hogy a nagy denzitású lipoprotein-koleszterin (HDL-C) növelésében hatásos és az alacsony denzitású lipo-

protein koleszterin (LDL-C) csökkentését eredményezi, ami CHD elleni védelem lehetőségét biztosítja. Az ERT a szabadgyökök ellen antioxidáns védelmet biztosít, melyek betegségeket és kóros állapotokat okozhatnak. Az ösztrogénekről azt is kimutatták, hogy neuroprotektív hatásúak, a neurodegeneratív betegségeket, mint például Alzheimer-féle betegséget, gátolják [5,554,601 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be]. Az Amerikai Egyesült Államokban és Európában jelenleg rendelkezésre álló ösztrogén készítmények listáját a következő táblázatban adtuk meg. Az ilyen készítmények listái a szakirodalomban rendelkezésre állnak [Physicians' Desk Reference, The Orange Book, és ezek európai megfelelői].

Az Amerikai Egyesült Államokban és/vagy Európában a következő ösztrogén hormonpótlás-terápiák állnak rendelkezésre:

Generikus név	Termék név	Erősség
Orális ösztrogének		
Konjugált ló ösztrogén (természetes)	Premarin	0,3, 0,625, 0,9, 1,25, 2,5 mg
Konjugált ösztrogének (szintetikus)	Cenestin	0,625, 0,9 mg
Észterezett ösztrogének (75-80 % ösztron-szulfát, 6-15 % ekvilin-szulfát	Estratab	0,3, 0,625, 1,25, 2,5 mg
növényi		

szterinekből)

Estropipate ösztrom-szulfát)	(Piperazine Ogen Ortho-Est	0,625, 1,25, 2,5 mg
Mikronizált ösztradiol	Estrace	0,5, 1,0, 2,0 mg
Raloxifene (SERM)	Evista	60 mg
Észterezett ösztrogének és metilösztoszteron	Estratest	1,25 mg és 2,5 mg
	Estratest HS	0,625 mg észterezett ösztrogén és 125 mg metil- ösztoszterone
Ösztradiol-valeriát	Climaval	1 mg, 2 mg
Ösztradiol	Elleste Solo	1 mg, 2 mg
Ösztradiol	Estrofem	2 mg
Ösztradiol	Estrofem Forte	4 mg
Piperazin-ösztrom-szulfát	Harmogen	1,5 mg
Kombinációs termék ösztrom	Hormonin	1,4 mg
ösztradiol		0,6 mg
ösztriol		0,27 mg
Ösztradiol-valerát	Progynova	1 mg, 2 mg
Ösztradiol	Zumenon	1 mg, 2 mg
Transzdermális ösztrogének Ösztradiol	-Alora (hetente	0,025,

	kétszer)	0,0375, 0,05,
	-Climara	0,075, 0,1 mg
	(hetente)	kibocsátott
	-Estraderm (2x ösztradiol	
	hetente)	naponta (a
	-Fem Patch különböző	
	(hetente)	termékek
	-Vivelle (hetente dózis	
	kétszer)	lehetőségei)
Ösztradiol	Dermestril	25, 50, 100 µg
Ösztradiol	Estraderm	25, 50, 100 µg
Ösztradiol	Evorel (System)	25, 50, 75, 100 µg
Ösztradiol	Fematrix	40, 80 µg
Ösztradiol	Menorest	25, 37.5, 50, 75 µg
Ösztradiol	Progynova TS és	50, 100 µg
	TS Forte	
	(Climara)	
Vaginális ösztrogének:		
Konjugált ló ösztrogén	Premarin	0,625 mg/g
(természetes)	vaginális krém	
Diénösztról	Ortho dienestrol	0,1 mg/g
	krém	
Ösztradiol	Estring	7,5 µg
Estropipate	Ogen vaginális	1,5 mg/g

	krém
Mikronizált ösztradiol	Estrace vaginális 1,0 mg/g
	krém

Ahhoz, hogy az ösztrogén mellékhatásainak előfordulását minimalizáljuk, és a jótékony hatás/kockázat arányát maximalizáljuk, melyek a csontritkulás szimptomáinak enyhítésében és megelőzésében szerepelhetnek, a legkisebb hatásos dózist kell használnunk. Bár az ERT a relatív kockázatot (RR) az ischaemiás szívbetegségeknél (RR, 0,50) és a csontritkulásnál (RR, 0,40) csökkenti, mégis a posztmenopazális nők endometriális rákjainak relatív kockázata a méhben megnőhet. A széles körben kapott klinikai adatok azt mutatják, hogy az endometriális rák relatív kockázata progesztin adagolással csökkenthető, amit akár egymás után, akár folyamatosan végezhetnek. Az ösztrogén terápiában a progesztin adása megakadályozza az ösztrogén által indukált endometriális proliferációt.

Az ERT tartományban a progesztin adása viszont az ösztrogén néhány előnyben részesített lipidekre kifejtett hatását mérsékelheti, és a glükóztoleranciát potenciálisan leronthatja, ezért a ERT tartományokban a progesztin azon legkisebb dózisa jelenti a követelményt, mely az endometriális hiperpláziát minimalizálja vagy megszünteti. Ezért a jelen találmány feladata alacsony dózistartományú ERT biztosítása, mely az endometriális proliferációt úgy minimalizálhatja, hogy a progesztin együttes adását csökkenthessük. Ennek megfelelően a jelen találmányban átfo-

gott ERT tartományok különösen a perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nők kezelésében hasznosak, amikor megfelelő fiziológia nyomkövetéssel társulnak, és különösen akkor hasznosak, ha a kezelt csoportokban méheltávolított vagy progesztint elviselni nem képes nők szerepelnek.

A jelen találmány célja a kereskedelemben sikeres ERT termék, mint például PREMARIN (0,3 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg, vagy 2,5 mg konjugált ló ösztrogén, USP), jelentős jótékony hatásainak biztosítása, miközben a konjugált ösztrogének dózisát annyira lecsökkenteni, hogy az a korábban kimutatottaknak megfelelően hatékony maradjon. A jelen találmány tárgya az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőknél a menopauzális vagy posztmenopauzális betegségek kezelési eljárásának biztosítása, mely a szóban forgó nőbe a kezelési periódus alatt folyamatos és megszakítatlan napi dózisok beadását tartalmazza, ahol a napi dózis körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén (természetes vagy szintetikus). A dózist előnyösen gyógyszerészeti összetételként biztosítjuk a menopauzális vagy posztmenopauzális betegségekben szenvedő nők kezeléséhez. Továbbá a jelen találmány gyógyszerészeti csomagot is biztosít, mely a konjugált ösztrogén napi dózisegységeit tartalmazza.

Konjugált ösztrogének alatt azokat az ösztrogén szteroid anyagot értjük, melyekben a szteroidon egy vagy több funkcionális csoport (tipikusan hidroxilcsoport) konjugátumként fordul

elő (tipikusan szulfát vagy glükuronid). A konjugált ösztrogének egyetlen fajtából álló konjugált ösztrogének lehetnek, vagy a különböző konjugált ösztrogének keverékeit tartalmazhatják. Számos konjugált ösztrogént írtak le, vagy a kereskedelemben beszerezhető, amelyek a jelen találmány szerinti kiszerezésben előfordulhatnak mint egységes ösztrogén, vagy más szintetikus és/vagy természetes ösztrogénnel együtt keverten fordulhatnak elő.

A konjugált ösztrogének más szteroid vagy nem szteroid vegyületeket is tartalmazhatnak, melyek a biológiai hatáshoz hozzájárulhatnak, vagy azt nem befolyásolhatják. Az ilyen vegyületek, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők: nem konjugált ösztrogének, androsztánok és pregnánok. A jelen találmány előnyben részesített konjugált ösztrogénjei a PREMARIN (konjugált ló ösztrogének, USP, mely megfelel a konjugált ösztrogének USP25 monográfiájában leírttal) és a CENESTIN (szintetikus konjugált ösztrogének: A).

A PREMARIN (konjugált ösztrogén tabletták; USP) orális beadáshoz pusztán természetes forrásból származó ösztrogén keverékét tartalmaz, amelyek vízben oldható ösztrogén-szulfátok nátriumsóiként keverten fordulnak elő, ezek a terhes nők vizeletében lévő átlag összetétellel megegyeznek. Ez a nátrium-ösztroon-szulfát és a nátrium-ekvilin-szulfát keveréke, és legalább nyolc következő kísérő komponensből áll, melyek szintén nátrium-szulfát konjugátumok:  $17\alpha$ -dihidroekvilin,  $17\alpha$ -ösztradiol,  $\Delta 8,9$ -dehidroösztroon,  $17\beta$ -dihidroekvilin,  $17\beta$ -ösztradiol, ekvilin,  $17\alpha$ -dihidroekvilin és  $17\beta$ -dihidroekvilin. A PREMARIN-t a

menopauzával társult mérsékelt vagy súlyos vazomotoros szimptómák kezelésére ajánlják; valamint a szeméremtesti és hüvelyi atrófiában; és a csontritkulás megelőzésében; ezen kívül a jóváhagyott ösztrogén termékek más indikációiban is.

A CENESTIN (szintetikus konjugált ösztrogén, A) tabletták orális beadásra szolgálnak, melyek 9 szintetikus ösztrogénszerű anyag keverékét tartalmazzák: nátrium-öztron-szulfát, nátrium-17 $\alpha$ -dihidroekvilin-szulfát, nátrium-17 $\alpha$ -ösztradiol-szulfát, nátrium-ekvilenin-szulfát, nátrium-17 $\alpha$ -dihidroekvilenin-szulfát, nátrium-ekvilin-szulfát, nátrium-17 $\beta$ -dihidroekvilin-szulfát, nátrium-17 $\beta$ -ösztradiol-szulfát, nátrium-17 $\alpha$ -dihidroekvilenin-szulfát. A CENESTIN az indikációk szerint a menopauzával társult mérsékelttől erősig terjedő vazomotoros szimptómák kezelésére használható.

A PREMARIN és a CENESTIN kereskedelemben vásárolható (Wyeth-Ayerst - PREMARIN; Duramed - CENESTIN).

Előnyben részesítjük, ha a konjugált ösztrogén eleme a PREMARIN. Előnyben részesítjük, amennyiben a PREMARIN dózisa naponta körülbelül 0,25-0,1 mg, és előnyösebben a REMARIN napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg; napi dózisban a körülbelül 0,2 mg-ot tartjuk a legelőnyösebbnek. Azt is előnyben részesítjük, ha az ERT itt leírt dózistartományait hisztorektómizált nőnek adjuk be; vagy olyan nőbe akinek a méhét az orvos endometriális hiperpláziára óvatosan nyomon követve vizsgálta.

Ha szükséges, akkor a jelen találmány szerinti konjugált ösztrogén tartományok progesztinnel együtt adhatók be, különö-

sen medroxi-progeszteron-acetáttal (MPA, mely a kereskedelemben vásárolható a Wyeth-Ayerst cégtől). Ha progesztinként MPA-t használunk, akkor az előnyben részesített napi MPA dózis 2,5 mg vagy kevesebb. Az ilyen együttes beadás kombinációjaként (ahogy azt az alábbiakban megvitattuk) biztosítható, vagy úgy, hogy a progesztin csak a kezelési időszak egy részében szerepel. Például 28 napig napi kezeléshez PREMARIN adható, és ugyan ezen 28 nap alatt az MPA csak a 15-28. napokon.

Ahogy azt itt használjuk a "menopauzális vagy posztmenopauzális betegség" azokra az állapotokra vagy betegségekre vagy beteg állapotokra vonatkozik, melyeket legalább részben a csökkenő ösztrogén termelés okoz, amely a nők életének perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális szakaszaiban lépnek fel. Az ilyen betegségek közé tipikusan, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők tartoznak: a hüvelyi vagy szeméremtesti atrófiák, vazomotoros instabilitás, vizelet-visszatartási képtelenség és a kialakuló csontritkulás megnövekedett kockázata, a szív-érrendszeri betegség és azon betegségek egyike-másika, melyek a szabadgyökök okozta oxidatív károsodások eredményei. Ahogy azt itt használjuk, a menopauza az ösztrogén termelés azon állapotait is felöleli, melyek műtéti, kémiai okokra vagy betegségekre vezethetők vissza, melyek az ovariális funkciók idő előtti csökkenéséhez vagy befejezéséhez vezetnek.

A "napi" szakkifejezés legalább egyszeri beadást jelent. A napi beadást előnyösen egyszer végezzük, de többször is megtör-

ténhet, azzal a feltétellel, hogy a beadott mennyiség bármely meghatározott napi dózist nem lép túl.

A "folyamatos és megszakítatlan" szakkifejezések azt jelentik, hogy a kezelési tartomány a kezelési időtartam alatt nem szakad meg. Így a kombináció "folyamatos, nem megszakított beadása" azt jelenti, hogy az egész kezelési időtartam alatt naponta legalább egyszer a kombinációt beadjuk. Elvárható, hogy a jelen találmány szerinti ERT tartománynál a kezelési időtartam legalább 30 nap legyen, előnyösen 120 nap, de legelőnyösebb a hosszú távú, és ha lehetséges mindvégig, mivel az ERT beadás egyik elsődleges oka a menopauzális vagy posztmenopauzális betegségek kezelése vagy gátlása. A kezelési időtartamok a kezelt szimptomáktól függően is változhatnak. Például a vazomotoros szimptomák kezeléséhez előnyben részesítjük, ha a kezelés legalább egy hónaptól több évig tartanak, a szimptomák időtartamától és súlyosságától függően. A kezelő orvos értékelésében a beteggel való kapcsolat a kezelési időtartam meghatározásában segít. A csontritkulás kezeléséhez vagy gátlásához előnyben részesítjük, ha a kezelési időtartam legalább hat hónaptól néhány évig tart, vagy mindvégig.

A jelen találmány a rövid időtartamú kezeléseket, illetve a véges ideig szükséges kezeléseket is felöleli, melyek ideje legkevesebb 30 nap. Feltételezzük, hogy a kezelés során a beteg kihagy, vagy elfelejt bevenni néhány dózist, viszont az ilyen beteget mégis folyamatos, megszakítatlan szedésűnek tekintjük.

A "rögzített napi dózis" szakkifejezés azt jelenti, hogy a beteg minden nap a kezelési periódus alatt azonos dózist kap. A jelen találmány egyik tárgyköre azokra a helyzetekre is vonatkozik, melyekben az ERT tartomány napi rögzített dózisát a kezelési időtartam alatt nem minden nap adják be. Például a kezelési időtartama alatt a kívánt hatás eléréséhez a betegnél a dózis beállítható (akár növelhető, akár csökkenthető).

A "biztosít" kifejezése a jelen találmány egyik vagy mindkét komponensének dózisa szempontjából, azt jelenti, hogy a jelen találmány komponensét közvetlenül magában, vagy elő-drog, származék formában adjuk be, vagy a testben lévő komponenssel egyenértékű mennyiségben biztosítjuk.

Előnyös, ha a jelen találmány szerinti konjugált ösztrogéneket orálisan biztosítjuk. A konjugált ösztrogén specifikus dózisait plusz a jelen találmány szerinti MPA kombinációkat orálisan adagoljuk.

A "kombináció" kifejezés itt azt jelenti, hogy a kombináció komponenseinek mindegyik napi dózisát a kezelési napon beadjuk. A kombináció komponenseit előnyösen egy időben adjuk be; vagy egyetemes dózisformában, mely mindkét alkotót tartalmazza, vagy különálló dózisegységekben; a kombináció komponensei a nap különböző szakaiban is beadhatók, azzal a feltétellel, hogy a kívánt napi dózis ezzel elérhető.

A jelen találmánnyal összhangban a folyamatosan és megszakítatlanul biztosított napi dózis körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén, mely a menopauzális vagy posztmenopauzális be-



tegségeket mutató perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőknél hasznos. Részletesebben az itt leírt kombinációk a hüvelyi és szeméremtesti atrófia kezelésében vagy gátlásában hasznosnak; valamint a következő betegségekből: vaginitis; vaginális szárazság; viszketegség; dyspareunia; vizeelési zavar; gyakori vizeelés; inkontinencia; húgyúti fertőzések; vazomotoros szimptomák; beleértve a hőhullámokat, izomfájdalom, ízületi fájdalom, álmatlanság, irritabilitás, és hasonló; a csontátépülés gátlása vagy retardációja; a csont ásványanyag denzitásának növelése; és a csontritkulás kezelése vagy gátlása.

A jelen találmány kombinációi kardioprotektív hatást is kifejtenek a perimenopauzális, menopauzális és posztmenopauzális nőkben, és ezért a koleszterin, Lp(a) és DLL szintek csökkentésében hasznosak; melyek alapján a következő betegségeket gátolhatók vagy kezelhetők: hiperkoleszterinémia; hiperlipidémia, szív-érrendszeri betegségek; érlemeszesedés; perifériás vaszkuláris betegség; restenosis és a vasospasma; és a vaszkuláris fal sérüléseket azoktól a celluláris eseményektől megvédi, melyek immunközvetített vaszkuláris sérülésekhez vezetnek.

A jelen találmány szerinti kombinációk antioxidáns természetűek, és ezért azon betegségekből hasznosak, melyekben szabad gyökök szerepelnek. Részletesebben, a jelen találmány kombinációi a szabadgyökök által okozott betegségek kezelésében vagy gátlásában hasznosak: mint például a rákok kifejlődése, a központi idegrendszer betegségei, az Alzheimer-féle betegség, a csontbetegség, az öregedés, a gyulladásos betegségek, a perifé-



riás vaszkuláris betegség, a reumás ízületi gyulladás, az autoimmun betegségek, a légzési fájdalom, a tüdőátagulás, a reperfüziós sérülés megelőzése, a virális hepatitis, a krónikus aktív hepatitis; tuberkulózis, pikkelysömör, szisztémás bőrfarkas, amiotrofikus laterális szklerózis, öregedéssel fellépő hatások, felnőttkori légzési fájdalom szindróma, központi idegrendszeri trauma és sztrók, vagy a reperfüziós folyamatok során fellépő sérülések.

A jelen találmány kombinációi az elmebajok, a neurodegeneratív betegségek, és az Alzheimer-kóros betegek gátlásában vagy kezelésében hasznosak; mellyel a neuroprotekción és a kognitív folyamatok javulása biztosítható.

A konjugált ösztrogén a beadáshoz egy vagy több további gyógyszerészeti elfogadható hordozóval kombinálható, vagy nem. Például a szilárd hordozók a következők: keményítő, laktóz, dikalcium-foszfát, mikrokristályos cellulóz, szukróz és kaolin, míg a folyékonyak közé tartoznak a steril víz, a polietilén-glikolok, a nem ionos felületaktív anyagok és az ehető olajok, mint például gabona, földi mogyoró és szezámolajak, mivel ezek megfelelnek az aktív alkotórész természetének és előnyösen a kívánt beadási módhoz illeszkednek. A gyógyszerészeti összetételek készítményeiben alkalmazott szokásos adjuvánsok előnyösen a következők lehetnek: ízesítő anyagok, színezőszerek, konzerváló szerek és antioxidánsok, mint például vitamin E, aszkorbin-sav, BHT és BHA.



A könnyű elkészítésű és beadású, előnyben részesített gyógyszerészeti összetételek szilárdak, elsősorban tabletták, valamint a szilárd anyaggal töltött vagy folyadékkal töltött kapszulák. A vegyületek orális beadását előnyben részesítjük.

A szakirodalomban leírták [In the Physicians' Desk Reference], hogy a PREMARIN inaktív alkotóként a következőket tartalmazza: kalcium-foszfát hárombázisú, kalcium-szulfát, carnauba viasz, cellulóz, glicerin-monooleát, laktóz, magnézium-sztearát, metil-cellulóz, gyógyszerészeti bevonat, polietilén-glikol, sztearinsav, szacharóz, és titán-dioxid. A fentiekben leírtak megfelelnek egy tipikus PREMARIN készítésnek.

Leírták, hogy a CENESTIN inaktív alkotóként a következőket tartalmazza: etil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz; laktóz monohidrát, magnézium-sztearát, polietilén-glikol, poliszorbát 80, előzselatinezett keményítő, titán-dioxid és trietil-citrát. A CENESTIN készítéseket a szakirodalomban leírták [5,908,638 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be]. Ez megfelelhet egy tipikus CENESIN készítésnek.

A konjugált ösztrogének magban is készírelhetők, mely konjugált ösztrogéneket és több komponenst tartalmaz: beleértve az alkoholt, a hidroxipropil-metil-cellulózt, a laktóz-monohidrátot, a magnézium-sztearátot és a keményítőt. A mag a következőkkel vonható be: etil-cellulóz és trietil-citrát. A konjugált ösztrogének szemcsékbe, gömbökbe vagy más többrészes formákba

beépíthetők, és ha szükséges, akkor a megfelelő stabilitás érdekében ez még be is vonható.

A jelen találmány gyógyszerészeti csomagokat is biztosít, melyek a napi gyógyszerészeti dózisegységek bármely számát magukban foglalhatják. Előnyösen és hagyományosan a csomag 28 tablettát vagy ennek többszörösét tartalmazza. A csomagon fel kell tüntetni, hogy a dózisegységek naponta egymás után hogyan vehetők be a kezelési időtartam végéig, vagy amíg a csomag ki-tart. A következő csomag beszedését a rákövetkező naptól kezdve el kell kezdeni.

A jelen találmányban leírt ERT tartományok transzdermális tapaszként vagy hüvelykrémként is alkalmazhatók. Például a PREMARIN hüvelykrémet, mely 0,625 mg konjugált ló ösztrogént tartalmaz, USP; nem folyékony alapon úgy szerelték ki, hogy a következő kötőanyagokat tartalmazza (USP): cetilészter viaszok, cetil-alkohol; fehér viasz, gliceril-monosztearát, propilén-glikol-monosztearát; metil-sztearát, benzilalkohol, nátrium-lauril-szulfát, glicerín, és ásványi olajok. A jelen találmány szerinti ERT tartományok hasonlóan szerelhetők ki.

A jelen bejelentés céljainak megfelelően a transzdermális beadás azokat öleli fel, melyek a testfelszínen és a testnyílások belső határoló rétegein keresztül történik, beleértve az epitheliális és a mukóza szöveteket. Az ilyen beadások a jelen vegyületekkel vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóival végrehajthatók a következő formákban: vizek, krémek, habok, tapaszok, szuszpenziók, oldatok, és kúpok (rektális és vaginális).

A transzdermális beadás transzdermális tapaszokkal végezhető, melyek az aktív vegyületet és az aktív komponensre nézve hatástalan hordozót tartalmazzák; ez a bőrre nem toxikus és a szer szállítását a szisztémás abszorpcióhoz a véráramba a bőrön keresztül biztosítja. A hordozó bármely formában előfordulhat, mint például krém, kence, paszta, gél és abszorbeáló eszközök. A krémek és kencék viszkózusan folyékonyak vagy félig szilárd emulziók lehetnek vagy olaj-a-vízben, vagy víz-az-olaj típusúak. A paszták, melyek az abszorptív porok nyomott formái, melyeket petróleumban, vagy hidrofil petróleumban diszpergálva az aktív alkotórészt tartalmazzák, szintén megfelelőek lehetnek. Az abszorbeáló eszközök különböző formái szintén alkalmazhatók az aktív alkotórész véráramba juttatásához, mint például féligáteresztő membránok, amelyek egy tartályt vesznek körül, melyben az aktív alkotórész hordozóban, vagy hordozó nélkül, vagy mátrixban található. A további abszorbeáló eszközök a szakirodalomban ismertek.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás menopauzális vagy posztmenopauzális betegségek kezelésére az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó nőbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul a napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ösztrogén szintetikus konjugált ösztrogén, A.

6. Eljárás a vazomotoros szimptómák kezelésére vagy gátlására az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó nőkbe folyamatosan vagy megszakítatlanul a kezelési időtartam során napi körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén beadását tartalmazza.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

10. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vazomotoros szimptóma hőhullám.

11. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ösztrogén szintetikus konjugált ösztrogén, A.

12. Eljárás a demineralizáció gátlására vagy visszafejlesztésére az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben, valamint a csontritkulás kezelésére vagy gátlására az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben, azzal jellemezve, hogy az eljárás a szóban forgó nőkbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul a napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

16. Eljárás a következő betegségek kezelésére vagy gátlására: hüvelyi vagy szeméremtesti atrófia, atrófiás vaginitis; vagi-

nális szárazság; viszketegység; dyspareunia; vizeleti zavar; gyakori vizelet; inkontinencia; húgyúti fertőzések; az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó nőbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul orálisan napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

20. Eljárás a koleszterin, Lp(a) és LDL szintek csökkentésére az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális és posztmenopauzális nőkben a következő betegségek gátlására vagy kezelésére: hiperkoleszterinémia; hiperlipidémia, szív-érrendszeri betegségek; érelmeszesedés; perifériás vaszkuláris betegség; a restenosis és vasospasma; vagy a vaszkuláris fal sérüléseinek gátlása azoktól a celluláris eseményektől, melyek immunközvetített vaszkuláris sérülésekhez vezetnek, azzal jellemezve, hogy az eljárás a szóban forgó nőkbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul orálisan napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.



21. A 20. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

24. Eljárás a szabad gyökök részvételének csökkentésére az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális és posztmenopauzális nőkben a következő betegségek gátlására vagy kezelésére: rákok kifejlődése, központi idegrendszer betegségek, Alzheimer-féle betegség, csontbetegség, öregedés, gyulladós betegségek, perifériás vaszkuláris betegség, reumás ízületi gyulladás, autoimmun betegségek, légzési fájdalom, tüdőtágulás, reperfüziós sérülés megelőzése, virális hepatitis, krónikus aktív hepatitis; tuberkulózis, pikkelysömör, szisztémás bőrfarkas, amiotrofikus laterális szklerózis, öregedéssel fellépő hatások, felnőttkor légzési fájdalom szindróma, központi idegrendszeri trauma és sztrók, vagy a reperfüziós folyamatok során fellépő sérülések, azzal jellemezve, hogy az eljárás a szóban forgó nőkbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul orálisan napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

28. Eljárás a következő betegségek gátlására vagy kezelésére az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális és posztmenopauzális nőkben: elmebajok, neurodegeneratív betegségek, és Alzheimer-féle betegség; mellyel a neuroprotekciónak és a kognitív folyamatok javulása biztosítható, azzal jellemezve, hogy az eljárás a szóban forgó nőkbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul orálisan napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

31. A 30. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

32. A menopauzális vagy posztmenopauzális betegségek kezeléséhez gyógyszerészeti összetételek, melyek körülbelül 0,25-0,1 mg mennyiségben konjugált ösztrogéneket és gyógyszerészeti hordozót tartalmaznak.

33. A 32. igénypont szerinti összetétel, melyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

34. A 33. igénypont szerinti összetétel, melyben a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

35. A 34. igénypont szerinti összetétel, melyben a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

36. Gyógyszerészeti dózisegység, mely konjugált ösztrogéneket tartalmaz körülbelül 0,25-0,1 mg mennyiségben és ezen kívül gyógyszerészeti hordozót foglal magában.

37. A 36. igénypont szerinti dózisegység, melyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

38. A 37. igénypont szerinti dózisegység, melyben a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

39. A 38. igénypont szerinti dózisegység, melyben a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

40. Eljárás hormonpótlásban résztvevő nők mellkasi fájdalmainak minimalizálására vagy csökkentésére, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó nőkbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul orálisan napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.

41. A 40. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

42. A 41. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

43. A 40. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

44. Eljárás a foltokat okozó és az áttörő vérzések minimalizálására, vagy a hormonpótlásban résztvevő nő amenorrhéjának elérésére, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó nőbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul orálisan napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.

45. A 44. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

46. A 45. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

47. A 46. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

48. Eljárás a csont ásványi tartalmának csökkentésére az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális és posztmenopauzális nőkben, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó nőkbe a kezelési időtartam során folyamatosan vagy megszakítatlanul orálisan napi dózis beadását tartalmazza, mely dózis mennyisége körülbelül 0,25-0,1 mg konjugált ösztrogén.

49. A 48. igénypont szerinti eljárás, amelyben a konjugált ösztrogén konjugált ló ösztrogén, USP.

50. A 49. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén napi dózisa körülbelül 0,2-0,1 mg tartományban található.

51. A 50. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a konjugált ló ösztrogén (USP) napi dózisa körülbelül 0,2 mg.

52. A menopauzális vagy posztmenopauzális betegségek kezeléséhez gyógyszerészeti csomag, mely a 36-39. igénypontok bármelyike szerint meghatározott dózisegységek sokaságát tartalmazza folyamatos, megszakítatlan napi dózisok beadásához.

53. Konjugált ösztrogének használata gyógyszerészeti összetételek gyártásában, melyeket a 32-35. igénypontok bármelyike szerint határoztunk meg és egy vagy több gyógyszerészeti dózisegység, melyet a 36-39. igénypontok bármelyike szerint határoztunk meg, a menopauzális vagy posztmenopauzális betegségek kezeléséhez.

54. Konjugált ösztrogének használata gyógyszerészeti csomagok gyártásában, melyeket az 52. igénypontban határoztunk meg a menopauzális vagy posztmenopauzális betegségek kezeléséhez.

55. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben a vazomotoros szimptomák kezelésére vagy gátlására.

56. Az 55. igénypont szerinti konjugált ösztrogén használata, azzal jellemezve, hogy a vazomotoros szimptóma hőhullám.

57. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben a csont demineralizáció gátlására vagy retardálására, vagy kezelésére, vagy a csontritkulás gátlására.

58. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben a következők kezelésére vagy gátlására: hüvelyi vagy szeméremtesti atrófia, atrófikus vaginitis; vaginális szárazság; viszketegség; dyspareunia; vizeelési zavar; gyakori vizeelés; inkontinencia; húgyúti fertőzések.

59. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben a koleszterin, az Lp(a) és LDL szintek csökkentésével a következők kezelésére vagy gátlására: hiperkoleszterinémia; hiperlipidémia, szív-érrendszeri betegségek; érelmeszesedés; perifériás vaszkuláris betegség; restenosis és vasospasma; vagy a vaszkuláris fal sérüléseket azoktól a celluláris eseményektől megvédi, melyek immunközvetített vaszkuláris sérülésekhez vezetnek.

60. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben a szabad gyökök részvételének csökkentésével a következők kezelésére vagy gátlására: rákok kifejlődése, központi idegrendszer betegségei, az Alzheimer-féle betegség, csontbetegség, öregedés, gyulladáscsökkentés.

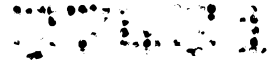
betegségek, perifériás vaszkuláris betegség, reumás ízületi gyulladás, autoimmun betegségek, légzési fájdalom, tüdőágulás, reperfüziós sérülés megelőzése, virális hepatitis, a krónikus aktív hepatitis; tuberkulózis, pikkelysömör, szisztémás bőrfarkas, amiotrofikus laterális szklerózis, öregedéskor fellépő hatások, felnőttkor légzési fájdalom szindróma, központi idegrendszeri trauma és sztrók, vagy a reperfüziós folyamatok során fellépő sérülések.

61. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben a következők gátlására vagy kezelésére: elmebajok, neurodegeneratív betegségek, és Alzheimer-féle betegség; mellyel a neuroprotekciónak és a kognitív folyamatok javulása biztosítható.

62. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális hormonpótlásban résztvevő nők mellkasi fájdalmainak minimalizálására vagy csökkentésére.

63. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzális vagy posztmenopauzális nőkben, akik hormonpótlásban vesznek részt, a foltokat okozó és az áttörő vérzések minimalizálására, az amenorrhoea elérésére.

64. Az 52. vagy az 53. igénypont szerinti konjugált ösztrogének használata az arra rászoruló perimenopauzális, menopauzá-



- lis vagy posztmenopauzális nőkben a csont ásványi denzitásának növelésére.

**Szentspéteri Zsolt**  
szabadalmi ügyvivő  
B.G. & K. Szabadalmi Ügyvívői Iroda  
tagja  
1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Tel: +36 1 1000 1000 Fax: +36 1 1099

Ügyes roje

ME